Der Einfluss von Östradiol auf die Infektionsresistenz bei experimenteller Meerschweinchen–Salmonellose

– Ein Beitrag zur Frage der unspezifischen Resistenz –

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

—

vorgelegt von

Magnus Nenninger

—

Saarbrücken

1970

—

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie
der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof.Dr.med.,Dr.phil.,Dipl.Chem. W. ZIMMERMANN

Der Einfluss von Östradiol auf die Infektionsresistenz bei experimenteller Meerschweinchen-Salmonellose.

- Ein Beitrag zur Frage der unspezifischen Resistenz -

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1969

vorgelegt von

Magnus NENNINGER

geb. am 28.9.1943 in Regensburg

Dekan: Prof. Dr. med. H. WITTER

Referent: Prof.Dr.med.,Dr.phil.,Dipl.Chem.W.ZIMMERMANN

Tag der mündlichen Promotionsprüfung: 21.1.1970

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	3
II.	Methodik	
	A. Tierversuche	
	1.) Tiermaterial	6
	2.) Infektion	7
	3.) Hormonbehandlung	7
	4.) Sammlung des Urins	8
	5.) Sammlung des Blutes	9
	6.) Infektionskontrolle	9
	7.) Temperaturkontrolle	9
	B. Biochemische Analysen	10
III.	Ergebnisse	
	A. Analysendaten	14
	B. Statistische Auswertung der Analysendaten ..	31
	C. Bakteriologische Befunde	39
IV.	Diskussion	40
V.	Zusammenfassung	53
VI.	Literaturverzeichnis	55
VII.	Anhang	69

UNIV. LEIDEN BIBL.

Einleitung

Seit Jahren bemüht man sich um die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Infektion und unspezifischer Resistenz gegen die Infektion. Dabei kam man zu der Erkenntnis, daß die erste, unspezifische Reaktion bei Infektion mesenchymaler Natur ist und vor allem auf Phagocytose beruht (ZIMMERMANN 1960). BÖHME (1958) bezeichnet die lokale Reaktion, die Phagocytose und die Aktivierung des RES, als "Faktoren der unspezifischen Resistenz, die äußeren Einflüssen zugänglich sind". Daß die Aktivität des RES bei der unspezifischen, natürlichen Resistenz eine große Rolle spielt (THORBECKE und BENACERRAF 1962), wurde ebenso erkannt wie die Tatsache, daß diese Aktivität des RES durch äußere Einflüsse variierbar ist. Die Auswirkung verschiedener Versuchsbedingungen auf die Aktivität des RES und damit auch auf die natürliche Resistenz wurden von BIOZZI, BENACERRAF und HALPERN (1953), BIOZZI et al. (1957), ZIMMERMANN (1957), BENACERRAF und SEBESTYEN (1959), LÜBKE (1966) und SCHMID (1967) beschrieben. Besonders intensiv beschäftigten sich einige Autoren mit dem Einfluß von Östrogenen, bzw. Östradiol, auf die natürliche Resistenz und auf die Aktivität des RES (IMAMURA 1929, VERCESI und MERENDA 1933, WEINSTEIN 1939, HAAM und ROSENFELD 1942, BIOZZI 1950, NICOL und HELMY 1951, HELLER und Mitarbeiter 1957, BROOME, LAMMING und WOODBINE 1959, KELLY et al. 1960, NICOL und BILBEY 1960, WARE und NICOL 1960,

HALPERN 1964, NICOL et al. 1964, 1965, 1966, TOIVANEN 1966, DOUGHERTY 1967). Bei diesen Experimenten konnten fast alle Autoren zeigen, daß Östrogene, ganz besonders Östradiol, starke Stimulatoren der RES-Aktivität sind und daß diese Aktivierung einen gesteigerten Schutz der Versuchstiere gegenüber einer gesetzten Infektion verursacht.

Da nun viel über den Einfluß von Östrogenen auf die Aktivität des RES berichtet worden ist, lag es nahe, gleichzeitig die Hormonverschiebungen bei infizierten Versuchstieren unter Östradioleinfluß im Plasma und im Urin zu untersuchen. Der Zweck dieser Arbeit ist es nun, den Einfluß von Östradiol auf die Infektionsresistenz zu untersuchen, indem die Resistenz anhand der Absterberaten bestimmt wird. Weiterhin soll untersucht werden, in welcher Weise die Hormonkonzentrationen der 17-Ketosteroide, der freien und der gebundenen Corticoide im Plasma, und die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide im Urin bei Infektion durch Östradiol beeinflußt werden. Die Ergebnisse der Absterberaten und der Hormonbestimmungen sollen dann der Hypothese von ZIMMERMANN (1951, 1955, 1956, 1958) gegenübergestellt werden, wonach die Ausscheidung der 17-Ketosteroide ein Maß für die Infektionsresistenz und die Dissoziation zwischen anabolen und katabolen Hormonen zugunsten der katabolen Hormone die Schwere der Infektion widerspiegeln sollen.

Für diesen Versuch haben wir Meerschweinchen verwendet, da diese Spezies eine größere endokrine Stabilität als Ratte,

Maus oder Kaninchen zeigt und außerdem dem Menschen in endokrinologischer und immunologischer Sicht ähnlich ist (LONG 1956).

Methodik

A. Tierversuche

1.) Tiermaterial

Für den Hauptversuch verwandten wir insgesamt 168 männliche und weibliche Albino-Meerschweinchen mit einem Gewicht von 300-400 Gramm. Um mögliche Schwankungen der Meßwerte durch verschiedene Tierstämme auszuschalten, arbeiteten wir mit einem homogenen Tierkollektiv des erbrein gezüchteten Stammes "Pirbright white". Sämtliche Tiere wurden mit einem Futter ernährt, das nach ernährungsphysiologischen Gesichtspunkten speziell für Nagetiere in unserem Institut entwickelt worden ist. Wasser und Futter bekamen die Tiere ad libitum. Diese Ernährung gewährleistete, daß die Meerschweinchen während des Versuchszeitraumes nicht an Gewicht verloren. Alle Tiere wurden drei Wochen vor Versuchsbeginn und während des Hauptversuches selbst unter gleichen Bedingungen gehalten, um Umstellungsreize und deren Reaktionen möglichst auszuschalten. Die Raumtemperatur betrug während dieser Zeit zwischen 20° und 22° C.

Die Tiere wurden für den Hauptversuch in vier Gruppen eingeteilt:

Kontrollen

Gruppe I : unbehandelte Kontrolltiere

Gruppe II : mit Östradiol behandelte Kontrolltiere

Gruppe III : infizierte Kontrolltiere

Hauptversuch

Gruppe IV : mit Östradiol behandelte und infizierte Tiere

2.) Infektion

Als Erreger benutzten wir den für Nagetiere pathogenen Stamm Salmonella typhimurium S7 von geringer Virulenz. In einem Vorversuch mit insgesamt 50 Tieren (30 buntscheckigen und 20 erbreinen Albino-Meerschweinchen) testeten wir die Virulenz des Erregers durch nucheale, subcutane Injektion verschieden hoher Dosen und deren Auswirkungen auf die mittlere Überlebensdauer (LD/50).

Eine nach DUMAS (1953) hergestellte Schrägagarabschwemmung wurde mit 0,9 % NaCl-Lösung soweit verdünnt, daß durch 1 ml injizierte Bakteriensuspension die LD/50 bei den infizierten Tieren bei ungefähr 8 Tagen lag. Dieser Zeitraum wurde deshalb so gewählt, da bei Meerschweinchen die Phase der nur unspezifischen Resistenz ungefähr 8-10 Tage nach der Infektion anhält und danach die spezifische Antikörperbildung einsetzt.
Durch Keimzählung im Plattengußverfahren (Handb. d. exp. Pharmakologie 1968) stellten wir fest, daß 1 ml der verdünnten Schrägagarabschwemmung ca. $7{,}09 \times 10^8$ Keime enthielt.

3.) Hormonbehandlung

Als Hormon verwandten wir 17β-Östradiol. Dieses wurde in

zuvor sterilisiertem Oleum Arachidis gelöst und zwar insgesamt 500 mg Östradiol in 500 ml Öl.
Die Tiere der Gruppen II und IV erhielten nun über einen Zeitraum von 8 Tagen täglich je 1 ml (= 1 mg) dieser Östradiollösung durch intramuskuläre Injektion, beginnend am Tage der Infektion.

4.) Sammlung des Urins

Die Meerschweinchen, deren Urin wir sammelten, wurden in verschieden konstruierten Stoffwechselkäfigen gehalten und zwar:

Gruppe I : 20 Tiere, zu je 4 Tieren in Zinkblech-Stoffwechselkäfigen

Gruppe II : 20 Tiere, zu je 4 Tieren in Stoffwechselkäfigen aus Plastikmaterial

Gruppe III : 64 Tiere und

Gruppe IV : 64 Tiere, zu je 10 bzw. 11 Tieren in großen Draht-Stoffwechselkäfigen.

Zur Vermeidung einer bakteriellen Zersetzung des Urins gaben wir täglich je 5 ml Eisessig in die Urinsammelgefäße. Die Stoffwechselkäfige wurden täglich mit ca. 50-80 ml Wasser ausgespült und dieses der Urinmenge beigegeben. Außerdem wurden die Tierkäfige in regelmäßigen Abständen von drei Tagen mit heißem Wasser gereinigt und anschließend mit einer verdünnten Lösung eines Desinfektionsmittels ("Bac") desinfiziert.

5.) Sammlung des Blutes

Zur Gewinnung der Plasmasteroidwerte wurden von den Gruppen I und II jeden 2. Tag und von den Gruppen III und IV jeden Tag jeweils 4 Tiere durch Genickschlag getötet und mittels Dekapitation entblutet. Das Blut der 4 Tiere einer Versuchsgruppe wurde gepoolt, durch Zugabe von 1 ml Vetren heparinisiert und 20 Minuten lang bei ca. 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma vom Blutkuchen getrennt, seine Menge gemessen und bis zur Weiterverarbeitung in einer Tiefkühltruhe aufbewahrt.

6.) Infektionskontrolle

Zur Prüfung, ob die Salmonellen-Infektion bei den Versuchstieren auch angegangen war, wurden unmittelbar nach der Dekapitation von den Tieren der Gruppen III und IV und von den moribunden Tieren dieser beiden Gruppen unter möglichst sterilen Bedingungen einige Tropfen Blut gewonnen und dieses anschließend auf eine Bakteriämie hin untersucht. Die Anzüchtung der Keime erfolgte auf Blut- und Leifson-Platten. Jeweils am nächsten Tage wurden dann die gewachsenen Bakterienkolonien mit Salmonella-Faktorenserum Anti-O 4,5 auf Agglutination getestet.

7.) Temperaturkontrolle

Die Messung der Körpertemperaturen erfolgte täglich bei allen Versuchstieren tief rektal.

B. Biochemische Analysen

Der biochemische Nachweis der Steroide in Harn und Plasma erfolgte nach den folgenden Methoden:

Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin

Methode nach ZIMMERMANN (1935, 1936, 1952, 1955)

10 ml Urin werden mit 1 ml konzentrierter Salzsäure und 1 ml 10 % Kupfersulfat versetzt. Nach 30 Minuten Hydrolyse bei 100° C werden die Harnproben abgekühlt und anschließend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit 20 ml 10 % Natronlauge und zweimal mit Aqua dest. gewaschen. Durch Zugabe von Natriumsulfat wird der Rest des verbliebenen Wassers aus dem Extrakt entfernt und dieser bis zur Trockene eingedampft. Danach wird für die Farbreaktion der Trockenrückstand in 1 ml absolutem Alkohol aufgenommen und 1 ml 2 % alkoholische meta-Dinitrobenzollösung und 1 ml 3 n wässrige Kalilauge zugegeben. Das Ganze kommt für 90 Minuten in ein Wasserbad von 25° C, wo die Farbreaktion im Dunkeln abläuft. Die Messung der mit 4 ml Äther extrahierten Zimmermann-Chromogene erfolgt im Eppendorf-Photometer bei 510 mμ.

Bestimmung der 17-ketogenen Steroide im Urin

Methode nach NORYMBERSKI (1953)

Zur oxidativen Umwandlung der 17-ketogenen Steroide in 17-Ketosteroide werden 5 ml Urin mit 5 ml Eisessig und 500 mg Natriumwismutat versetzt und anschließend 30 Minuten geschüttelt. Danach bleiben die Proben für 24 Stunden im Dunkeln stehen. Die Reaktion wird dann durch Zugabe von 2,5 ml 30 % Natriumbisulfitlösung abgestoppt. Die Weiterverarbeitung erfolgt unter Zugabe von 1 ml konzentrierter Salzsäure in gleicher Weise wie nach der Methode von ZIMMERMANN für die 17-Ketosteroide. Die im Eppendorf-Photometer gemessenen Werte umfassen demnach nicht nur die 17-ketogenen Steroide, sondern auch die von vornherein vorhandenen 17-Ketosteroide. Durch Subtraktion der vorher nach ZIMMERMANN bestimmten 17-Ketosteroide von den gemessenen Werten der 17-ketogenen Steroide, erhält man die Werte für die Konzentration der 17-ketogenen Steroide.

Bestimmung der freien 17-OH-Corticosteroide im Plasma

Methode nach PORTER und SILBER (1950), modifiziert nach EIK-NES (1957)

Das Plasma - ca. 15-20 ml - wird drei Mal mit je 20 ml

eisgekühltem Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit 5 ml 0,1 n Natronlauge gewaschen und dann mit Aqua dest. bis zum Neutralpunkt weiter gewaschen. Das Waschwasser wird verworfen. Dem Extrakt wird das restliche Wasser mit Natriumsulfat entzogen und das Methylenchlorid bis zur Trockene eingedampft. Der Trockenrückstand wird in 0,25 ml absolutem Äthylalkohol gelöst. Danach gibt man 3 ml Methylenchlorid hinzu und extrahiert die Porter-Silber-Chromogene mit 0,5 ml einer Lösung von 65 mg Phenylhydrazinhydrochlorid in 100 ml 62 % Schwefelsäure. Nach 25 Sekunden intensiven Schüttelns wird das Gemisch 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gehalten, 6 Minuten bei 1600 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und der Methylenchloridüberstand abgesaugt. Dann stellt man die Proben 40 Minuten in ein Wasserbad von 60°C und mißt die Extinktion im Eppendorf-Photometer bei 405 mμ gegen 62 % Schwefelsäure.

Bestimmung der 17-Ketosteroide und der gebundenen 17-OH-Corticosteroide im Plasma

Methode nach OERTEL und KAISER (1962)

Der Rest des mit Methylenchlorid zur Messung der Porter-Silber-Chromogene extrahierten Plasmas wird mit der fünffachen Menge Äthanol-Aceton (1:1) geschüttelt. Durch Abfiltrieren wird das ausgefällte Eiweiß abgetrennt und das

Filtrat im Rotationsverdampfer bei 40° - 50°C bis fast zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird im Wasserbad bei 50°C drei Stunden lang mit ca. 30 ml 0,01 n Perchlorsäure-Äthylacetat warm gehalten und anschließend nacheinander mit 10 ml 0,1 n Natronlauge und Aqua dest. bis zu neutralem PH gewaschen. Das Waschwasser wird verworfen. Dem Extrakt wird das restliche Wasser mit Natriumsulfat entzogen und das Filtrat bis zur Trockene eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit 10 ml 80 % Methanol aufgenommen und mit 10 ml Hexan entfettet. Das Hexan wird verworfen und die Probe eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Benzol gelöst und über eine Aluminiumoxydsäule (5,5 g Al_2O_3, Aktivstufe 1, neutral) laufen gelassen. Anschließend wird die Säule mit je 10 ml Benzol und 0,25 % Äthanol in Benzol, die beide verworfen werden, gewaschen. Die an das Aluminium adsorbierten 17-Ketosteroide werden jetzt mit 10 ml 1,5 % Äthanol in Benzol eluiert und zur Trockene eingedampft. Sie werden quantitativ mit der Zimmermann-Reaktion (s.o.) bestimmt. Die an das Aluminiumoxyd adsorbierten 17-OH-Corticosteroide werden mit 10 ml 10 % Äthanol in Benzol eluiert, zur Trockene eingedampft und nach der Methode von PORTER und SILBER bestimmt.

Ergebnisse

A. Analysendaten

Die Orginal-Meßwerte stammen von 168 Meerschweinchen (Pirbright white).

Tabelle 1 gibt die Orginal-Meßwerte der 17-Ketosteroide im Plasma wieder.

Tab. 1: 17-Ketosteroide im Plasma (γ /100 ml Plasma)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Normalwert	23,0	23,0	23,0	23,0
1. Tag	-	-	45,6	35,9
2. Tag	18,4	37,4	93,4	39,6
3. Tag	-	-	147,7	44,5
4. Tag	18,4	38,1	159,1	39,2
5. Tag	-	-	60,6	35,4
6. Tag	32,4	21,6	12,5	40,2
7. Tag	-	-	45,4	46,7
8. Tag	21,7	83,4	29,0	65,6

Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung der 17-Ketosteroidwerte im Plasma während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß die Erhöhung der 17-KS durch Infektion nach Östradiolgaben normalisiert wird.

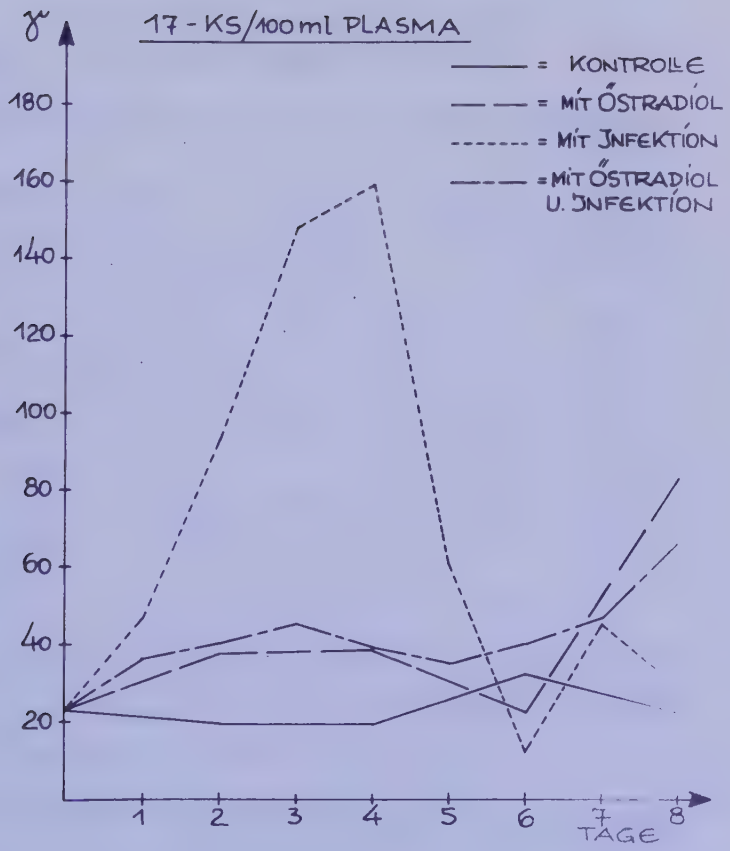
γ
17 - KS/100 ml PLASMA
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION
180
160
140
120
100
80
60
40
20
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE

Abbildung 1

Tabelle 2 gibt die Orginal-Meßwerte der freien Corticoide im Plasma wieder.

Tab. 2: Freie Corticoide im Plasma (γ/100 ml Plasma)

Normalwert	41,0	41,0	41,0	41,0
1. Tag	-	-	132,2	122,4
2. Tag	42,7	75,0	136,8	103,9
3. Tag	-	-	142,9	99,4
4. Tag	61,2	64,7	155,1	161,2
5. Tag	-	-	108,6	85,7
6. Tag	34,6	56,5	96,0	86,6
7. Tag	-	-	84,6	99,0
8. Tag	36,2	34,3	51,3	64,0

Abbildung 2 zeigt die graphische Darstellung der freien Corticoide im Plasma während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß die Erhöhung der freien Corticoide durch Infektion nach Östradiolgaben erhalten bleibt und nicht normalisiert wird.

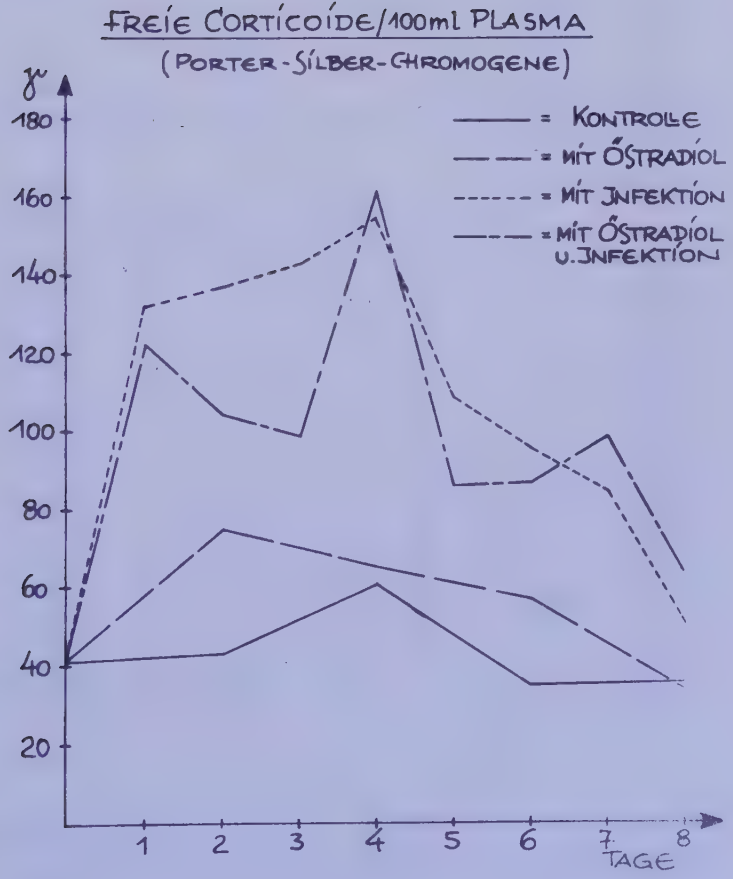
FREIE CORTICOIDE/100ml PLASMA
(PORTER-SILBER-CHROMOGENE)
γ%
180
160
140
120
100
80
60
40
20
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION

Abbildung 2

Tabelle 3 gibt die Orginal-Meßwerte der gebundenen Corticoide im Plasma wieder.

Tab. 3: Gebundene Corticoide im Plasma (γ/100 ml Plasma)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Normalwert	3,1	3,1	3,1	3,1
1. Tag	--	--	4,1	6,0
2. Tag	4,6	2,1	24,5	2,5
3. Tag	--	--	19,1	3,0
4. Tag	6,1	1,3	16,4	3,3
5. Tag	--	--	4,7	6,3
6. Tag	2,6	1,8	9,7	4,9
7. Tag	--	--	7,6	3,3
8. Tag	2,8	4,2	10,6	5,1

Abbildung 3 zeigt die graphische Darstellung der gebundenen Corticoide im Plasma während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß die Erhöhung der gebundenen Corticoide durch Infektion nach Östradiolgaben normalisiert wird.

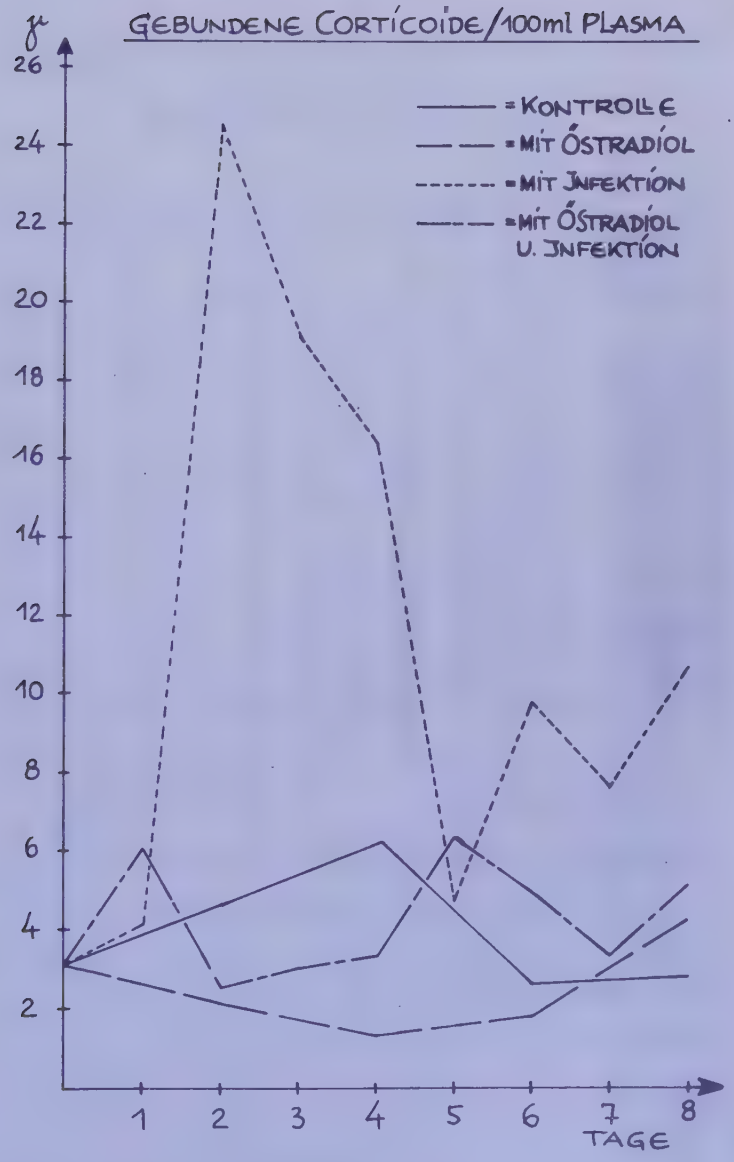
γ
GEBUNDENE CORTICOIDE/100ml PLASMA
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE

Abbildung 3

Tabelle 4 gibt den Quotienten aus Gesamtcorticoiden und 17-Ketosteroiden im Plasma wieder.

Tab. 4: Quotient Gesamtcorticoide/17-Ketosteroide im Plasma

Normalwert	1,91	1,91	1,91	1,91
1. Tag	-	-	2,99	3,57
2. Tag	2,57	2,06	1,73	2,70
3. Tag	-	-	0,99	2,30
4. Tag	3,66	1,73	1,07	4,20
5. Tag	-	-	1,87	2,60
6. Tag	1,15	2,70	8,46	2,27
7. Tag	-	-	2,03	2,19
8. Tag	1,30	0,46	2,13	1,05

Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung der Quotienten aus Gesamtcorticoiden und 17-Ketosteroiden im Plasma während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß die Verschiebung des Quotienten Gesamtcorticoide/KS durch Infektion nach Östradiolgaben normalisiert wird.

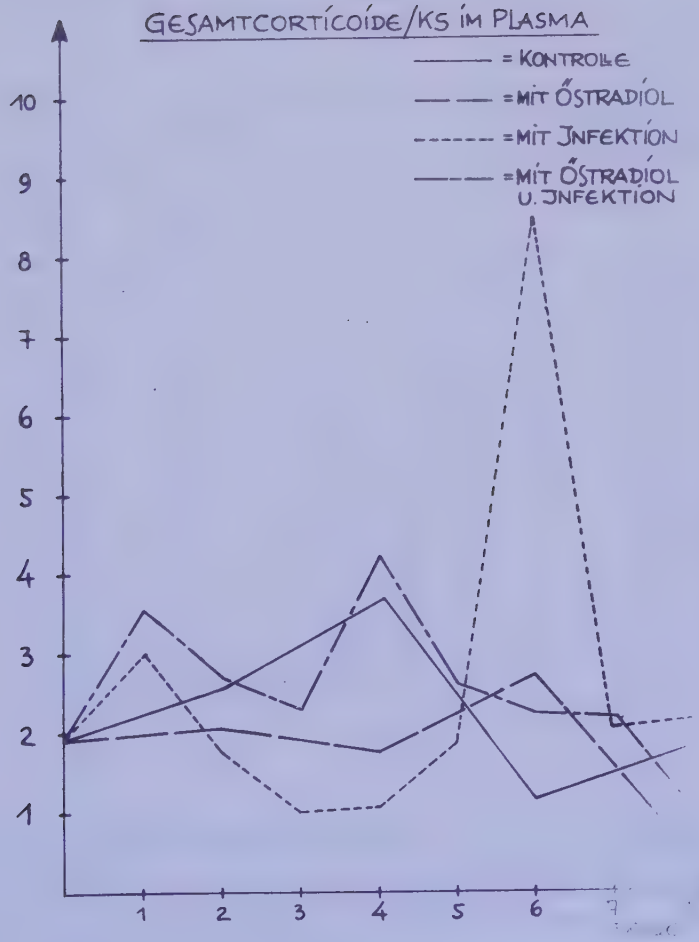
GESAMTCORTICOIDE/KS IM PLASMA
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7

Abbildung 4

Tabelle 5 gibt die Orginal-Meßwerte der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin wieder.

Tab. 5: 17-Ketosteroide im Urin (mg/24 Std./Tier)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Normalwert	1,35	1,35	1,35	1,35
1. Tag	1,27	1,88	2,04	2,43
2. Tag	1,39	1,85	1,65	2,24
3. Tag	1,15	2,04	1,84	3,10
4. Tag	1,36	2,58	2,25	2,91
5. Tag	1,30	2,05	3,55	5,87
6. Tag	1,38	1,94	2,71	4,54
7. Tag	1,18	1,42	2,15	2,80
8. Tag	1,27	1,97	3,19	3,06

Abbildung 5 zeigt die graphische Darstellung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß die Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung durch Infektion nach Östradiolgaben noch verstärkt wird.

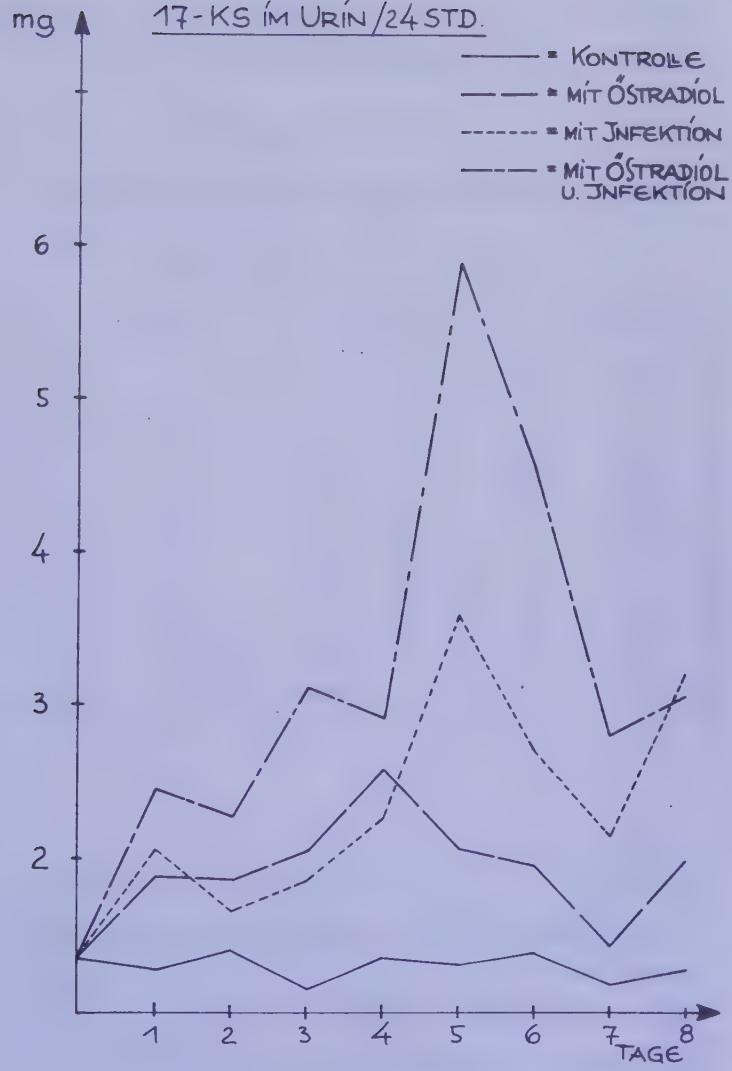
mg
17-KS IM URIN/24 STD.
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION
6
5
4
3
2
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE

Abbildung 5

Tabelle 6 gibt die Orginal-Meßwerte der 17-ketogenen Steroide im 24-Stunden-Urin wieder.

Tab. 6: 17-ketogene Steroide im Urin (mg/24 Std./Tier

Normalwert	2,20	2,20	2,20	2,20
1. Tag	2,08	1,11	1,41	4,26
2. Tag	2,87	1,19	2,53	3,76
3. Tag	2,36	1,50	3,58	3,50
4. Tag	1,77	2,48	2,80	2,97
5. Tag	3,07	2,82	6,37	6,92
6. Tag	1,88	2,66	5,64	6,60
7. Tag	1,86	3,52	4,55	5,16
8. Tag	2,37	3,42	4,75	6,33

Abbildung 6 zeigt die graphische Darstellung der 17-ketogenen Steroide im 24-Stunden-Urin während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß sowohl mit als auch ohne Östradiolgaben nach Infektion eine Erhöhung der 17-KGS-Ausscheidung zustande kommt.

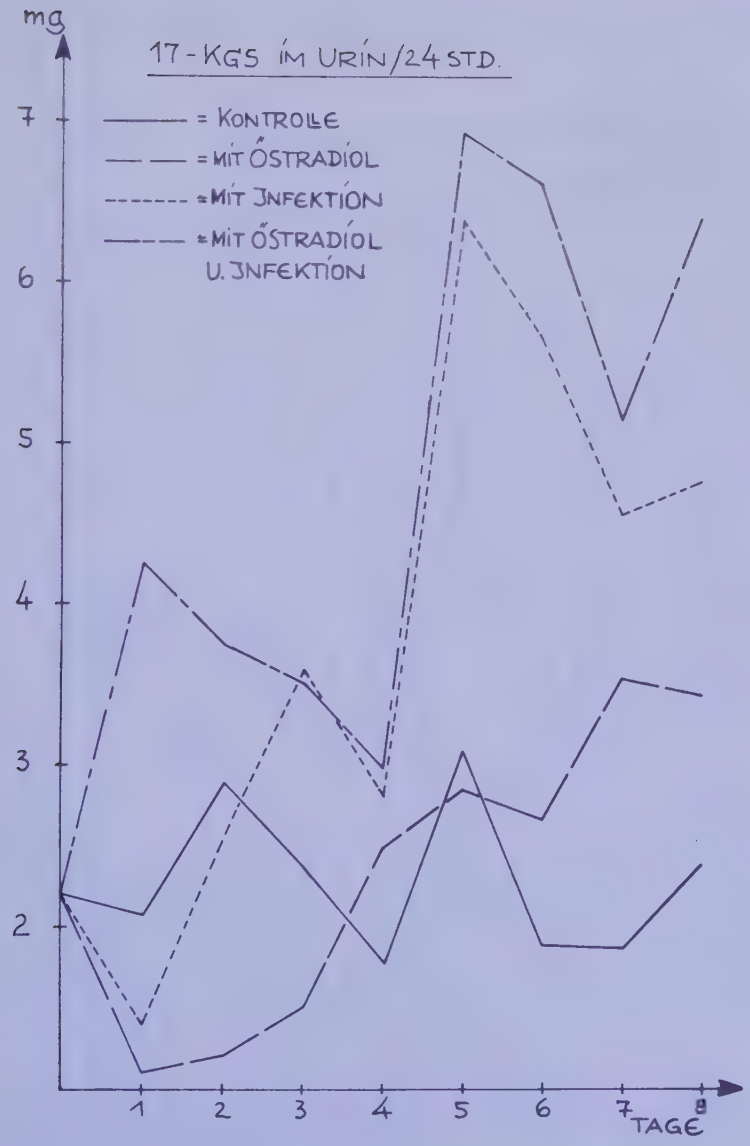
mg
17-KGS IM URIN/24 STD.
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL U. INFEKTION
7
6
5
4
3
2
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE

Abbildung 6

Tabelle 7 gibt den Quotienten aus 17-ketogenen Steroiden und 17-Ketosteroiden im Urin wieder.

Tab. 7: 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide im Urin

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Normalwert	1,63	1,63	1,63	1,63
1. Tag	1,64	1,70	1,35	1,75
2. Tag	2,07	0,65	1,53	1,60
3. Tag	2,05	0,73	1,95	1,13
4. Tag	1,53	0,96	3,01	1,02
5. Tag	2,36	1,37	1,66	1,18
6. Tag	1,36	1,37	2,08	1,48
7. Tag	1,57	2,48	2,00	1,85
8. Tag	1,71	1,73	1,49	2,07

Abbildung 7 zeigt die graphische Darstellung der Quotienten aus 17-ketogenen Steroiden und 17-Ketosteroiden im Urin während des Versuchszeitraumes. Daraus geht hervor, daß durch Infektion die Verschiebung des Quotienten zugunsten der Corticoide nach Östradiolgaben aufgehoben wird.

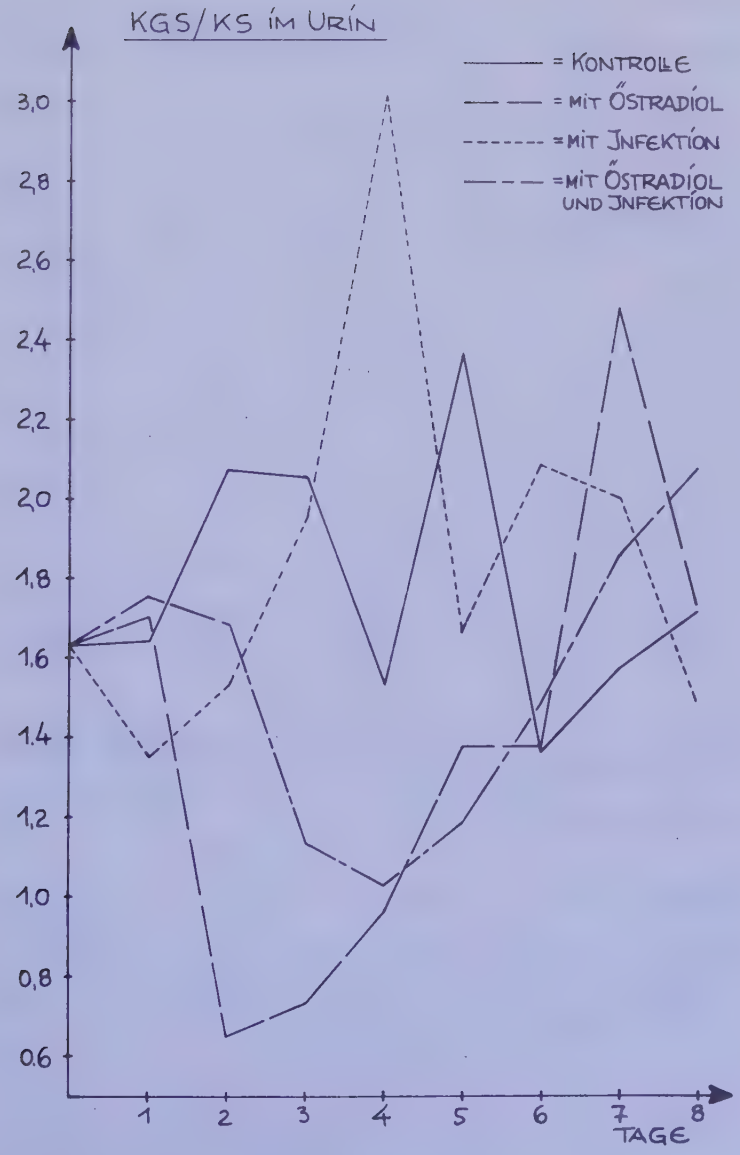
KGS/KS IM URIN
= KONTROLLE
= MIT ÖSTRADIOL
= MIT INFEKTION
= MIT ÖSTRADIOL UND INFEKTION
3,0
2,8
2,6
2,4
2,2
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE

Abbildung 7

Tabelle 8 gibt die Orginal-Meßwerte der rektal gemessenen Körpertemperaturen der Versuchstiere wieder.

Tab. 8: Rektale Körpertemperatur (°C)

Normalwert	38,5	38,5	38,5	38,5
1. Tag	38,2	38,0	38,2	38,6
2. Tag	38,4	37,9	38,4	38,4
3. Tag	38,3	38,1	38,2	39,9
4. Tag	38,1	38,3	38,5	38,4
5. Tag	38,5	38,2	38,7	38,1
6. Tag	38,7	38,5	39,0	38,0
7. Tag	38,7	38,9	39,2	38,8
8. Tag	38,4	39,2	38,4	38,0

Abbildung 8 zeigt die graphische Darstellung der rektal gemessenen Körpertemperaturen der Versuchstiere während des Versuchszeitraumes (Seite 29).

Abbildung 9 zeigt die graphische Darstellung der Absterberaten der Versuchstiere der Gruppen III und IV (Seite 30). Daraus geht hervor, daß sich durch Östradiol die Resistenz gegen die Infektion verschlechtert.

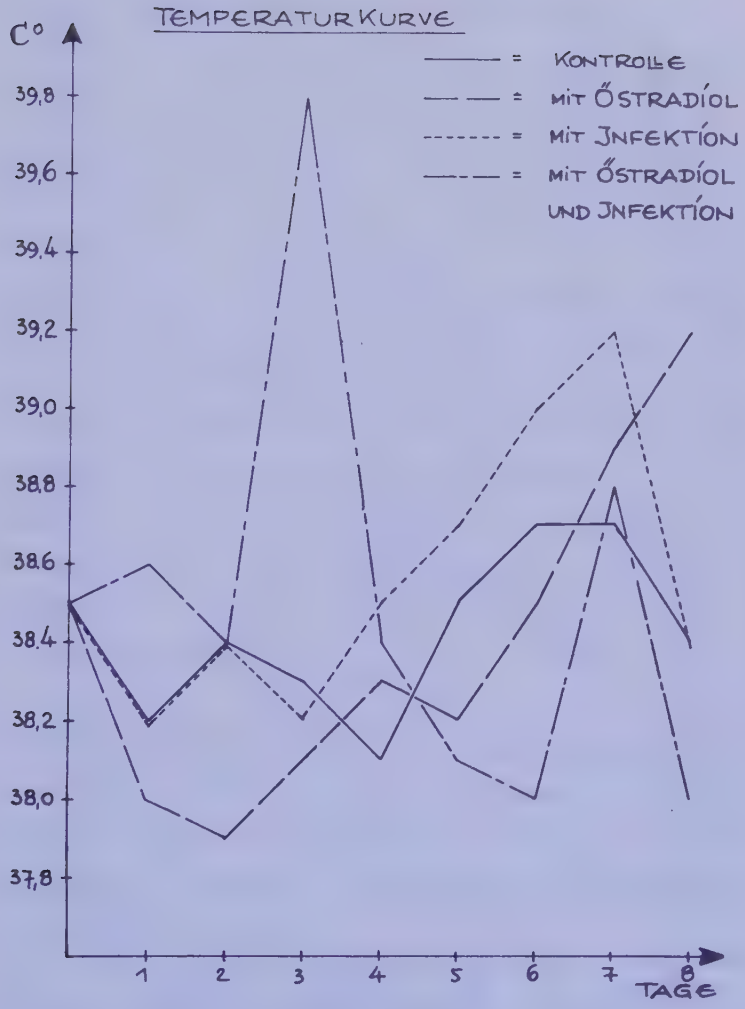
TEMPERATURKURVE
C°
39,8
39,6
39,4
39,2
39,0
38,8
38,6
38,4
38,2
38,0
37,8
1
2
3
4
5
6
7
8
TAGE
——— = KONTROLLE
— — = MIT ŐSTRADÍOL
------- = MIT JNFEKTÍON
——— = MIT ŐSTRADÍOL UND JNFEKTÍON

Abbildung 8

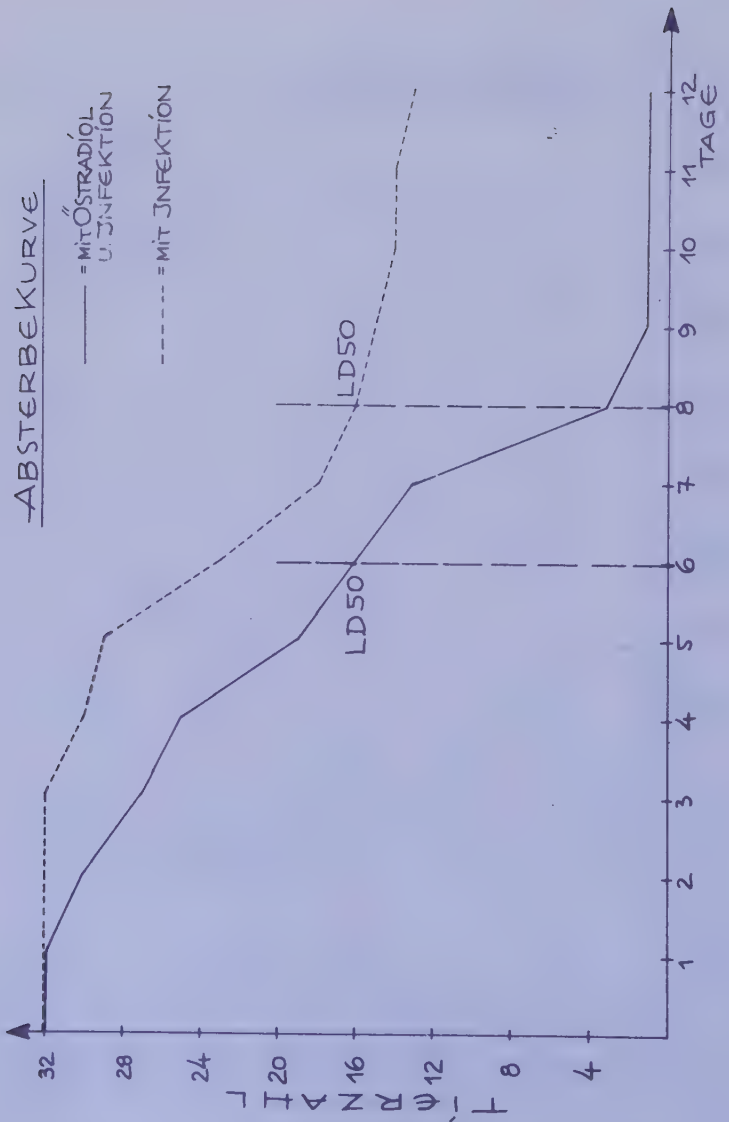

Abbildung 9

LD/50 = ST/50 = Survival time

B. Statistische Auswertung der Analysendaten

Da ein statistischer Vergleich der Parameter zwischen den Versuchsgruppen an einzelnen Tagen wegen der gewählten Versuchsanordnung nicht möglich war, wurden die für eine Meßgröße gefundenen Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt. Dieses Mittel kann als "Niveaumaß" für eine bestimmte Versuchsgruppe angesehen werden. Da das arithmetische Mittel von Extremwerten stark beeinflußt wird, konnte erwartet werden, daß einzelne Zu- oder Abnahmen einer Meßgröße in statistisch gesicherten Unterschieden der arithmetischen Mittel zwischen den Versuchsgruppen zum Ausdruck kämen. Die Prüfung auf Unterschiede der arithmetischen Mittel zwischen den einzelnen Versuchsgruppen wurde mit dem T-Test vorgenommen.

Um eine Aussage über die zeitliche Veränderung der Meßgrößen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen machen zu können, wurden lineare Maßkorrelationen, bzw. - bei weniger als 7 Meßwerten - Rangkorrelationskoeffizienten nach SPEARMAN berechnet.

Sowohl die Prüfung auf Mittelwertsunterschiede mit dem T-Test als auch die Berechnung linearer Maßkorrelationen setzen eine Normalverteilung der Meßwerte in der zuge-

hörigen Population voraus. Wegen der experimentell gesetzten Bedingungen konnte dies für die Versuchsgruppen II - IV nicht erwartet werden. Die damit bei Anwendung verteilungsabhängiger Prüfverfahren gegebenen Fehlermöglichkeiten wurden bei der Festlegung der geforderten Signifikanzschranken berücksichtigt. So wurde die Nicht-Zufälligkeit nur solcher Prüfgrößen als gesichert angesehen, bei denen die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 2{,}5$ % betrug.
Auf die korrektere Anwendung verteilungsfreier Prüfverfahren wurde wegen der unsicheren Interpretation der Prüfgrößen beim Vorliegen mehrerer Bindungen ("ties") verzichtet. Die den Berechnungen zugrunde gelegten Formeln wurden den "Wissenschaftlichen Tabellen", Documenta Geigy, Basel 1960, entnommen.

Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte und die zugehörigen Streuungen der untersuchten Parameter in den vier Versuchsgruppen. Durch die Mittelung über die Zeit erhält man ein "Niveaumaß" für die einzelnen Parameter, das zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Versuchsgruppen herangezogen werden kann (Seite 34).

Tabelle 10 zeigt die T-Werte für die Mittelwertsdifferenzen zwischen den vier Versuchsgruppen (Seite

35 und 36). Zur Prüfung, ob innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen zeitlich gleichsinnige Veränderungen der untersuchten Parameter auftraten, wurden lineare Maßkorrelationen, bzw. der SPEARMAN'sche Rangkorrelationskoeffizient (n=5) berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 (Seite 37 und 38) wiedergegeben.

Tab. 9: Mittelwerte und Streuung

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
17-Ketosteroide im Plasma			
22,7 ± 5,7	40,7 ± 25,6	88,4 ± 52,6	41,1 ± 11,3
Freie Corticoide im Plasma			
48,1 ±10,6	54,3 ± 16,7	105,3 ± 40,5	95,9 ± 34,0
Gebundene Corticoide im Plasma			
3,8 ± 1,4	2,5 ± 1,1	11,0 ± 7,4	4,1 ± 1,4
Quotient Gesamtcorticoide/17-Ketosteroide im Plasma			
2,21 ± 0,95	1,77 ± 0,81	2,57 ± 2,28	2,53 ± 0,91
17-Ketosteroide im Urin			
1,29 ± 0,68	1,89 ± 0,86	2,30 ± 0,72	3,14 ± 1,32
17-ketogene Steroide im Urin			
2,27 ± 0,45	2,32 ± 0,89	3,75 ± 1,67	4,88 ± 1,70
Quotient 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide			
1,76 ± 0,92	1,40 ± 0,57	1,85 ± 0,49	1,58 ± 0,95
Temperatur			
38,4 ± 0,2	38,4 ± 0,4	38,5 ± 0,3	38,5 ± 0,5
Absterberate		23,0 ± 8	15,5 ± 13

Tab. 10: 2-Monate

17-Ketosteroide im Plasma

Gruppe	II	III	IV
I	1,6	x 1,9	xxx 3,3
II	-	1,1	-
III	-	-	1,5

Freie Corticoide im Plasma

I	1,3	xxx 3,3	xxx 3,3
II	-	xx 2,7	xx 2,5
III	-	-	0,5

Gebundene Corticoide im Plasma

I	1,6	x 2,1	0,4
II	-	xx 2,5	xx 2,2
III	-	-	xx 2,0

Quotient Gesamtcorticoide/17-Ketosteroide im Plasma

I	0,8	0,3	0,6
II	-	0,7	1,5
III	-	-	0,1

17-Ketosteroide im Urin

Gruppe	II	III	IV
I	xxxx 4,9	xxxx 4,2	xxxx 4,2
II	-	1,5	xxx 2,7
III	-	-	x 1,7

17-ketogene Steroide im Urin

I	0,1	xxx 2,6	xxxx 4,0
II	-	xxx 2,3	xxx 3,6
III	-	-	1,1

Quotient 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide im Urin

I	x 1,7	0,4	1,5
II	-	x 1,8	0,6
III	-	-	1,6

Temperatur

I	0,1	1,1	0,5
II	-	0,9	0,5
III	-	-	0,2

Absterberate

Gruppe III/IV	t = x 1,8

Mit x gekennzeichnete T-Werte entsprechen einem Signifikanzniveau von 2P=0,10; mit xx=0,05; mit xxx=0,01; mit xxxx = 0,001.

Tab. 11: Korrelationskoeffizient r

Gruppe I

	GCP	KSP	QP
FCP	xxxx +0,99	n.s.	xxxx +0,99
GCP	-	n.s.	xxxx +0,99
KSP	-	-	n.s.
	KGSU	QU	T
KSU	+0,09	-0,18	-0,02
KGSU	-	xxxx +0,92	+0,02
QU	-	-	-0,13

Gruppe II

	KGSU	QU	T
KSU	-0,10	xx -0,60	-0,28
KGSU	-	xx +0,62	xxx +0,87
QU	-	-	xx +0,68

Legende zu Tab. 11: Korrelationskoeffizienten (r) zwischen den einzelnen Parametern innerhalb der Tiergruppen I, II, III und IV. Mit x gekennzeichnete r-Werte entsprechen einem Signifikanzniveau von 0,1; mit xx=0,05; mit xxx=0,01 und mit xxxx=0,001.

Abkürzungen: KSP = 17-Ketosteroide i.Plasma; FCP = freie Corticoide i.Plasma; GCP = gebundene Corticoide i.Plasma; KSU und KGSU = 17-Keto- und ketogene Steroide i. Urin; QP und QU = Quotienten in Plasma und Urin; T = Temperatur; n.s. = nicht signifikant.

Gruppe III

	GCP	KSP	QP	KSU	KGSU	QU	T
FCP	x + ,58	xxx +0,70	-0,17	-0,13	-0,25	-0,40	-0,32
GCP	-	xx +0,69	-0,23	-0,27	-0,17	+0,29	-0,30
KSP	-	-	-0,57	-0,23	-0,27	x +0,59	-0,42
QP		-	-	+0,24	+0,37	-0,01	+0,46
KSU	-	-	-	-	xxx +0,81	-0,02	+0,27
KGSU	-	-	-	-	-	+0,07	xx +0,61
QU	-	-	-	-	-	-	+0,27

Gruppe IV

	GCP	KSP	QP	KSU	KGSU	QU	T
FCP	-0,07	+0,01	xxxx +0,88	+0,05	-0,19	-0,47	+0,16
GCP	-	+0,12	-	xx +0,63	xx +0,70	+0,10	-0,47
KSP	-	-	-0,44	+0,14	+0,49	+0,41	-0,06
QP	-	-	-	-0,01	-0,37	x -0,57	+0,08
KSU	-	-	-	-	xxx +0,80	-0,40	-0,30
KGSU	-	-	-	-	-	+0,21	-0,50
QU	-	-	-	-	-	-	-0,31

C. Bakteriologische Befunde

Alle dekapitierten Tiere der Versuchsgruppen III und IV, ebenso die moribunden Tiere dieser beiden Gruppen, zeigten eine massive Bakteriämie, was bewies, daß die gesetzte Salmonellen-Infektion gut angegangen war. Daß es eine reine Salmonellen- und keine andere, interkurrente Infektion war, konnte durch Züchtung der Bakterien aus dem Blute der Tiere auf Leifson- und Blutplatten und anschließende Objektträger-Agglutination mit dem Salmonella-Faktorenserum Anti-O 4,5 bewiesen werden.

Diskussion

Die über den Beobachtungszeitraum gemittelten Konzentrationen der 17-Ketosteroide im Plasma zeigten bei unseren Versuchen keinen Unterschied zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den mit Östradiol behandelten Tieren der Gruppe II. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen HERRMANN et.al. (1960), die beim Menschen nach Östrogengabe keine signifikante Veränderung der 17-KS-Konzentrationen im Plasma feststellen konnten. Ebenso unterschieden sich die Konzentrationen der 17-Ketosteroide im Plasma bei den Tieren der Gruppen III und IV nicht signifikant. Jedoch lagen die 17-KS-Werte bei den beiden infizierten Tiergruppen III und IV insgesamt höher als die der Gruppen I und II.

Daraus kann geschlossen werden, daß die Infektion alleine zu einer Steigerung der 17-Ketosteroide im Plasma führt, während zusätzlich verabreichtes Östradiol keine Wirkung auf die Konzentration der 17-Ketosteroide hat. Der Effekt der Infektion auf die Menge der 17-KS im Plasma wird besonders deutlich durch ihren steilen Anstieg in der Gruppe III am 3. - 4. Tag nach der Infektion. Den gleichen Anstieg der 17-KS im Plasma von Meerschweinchen beobachtete LÜBKE (1966) und zwar ebenfalls im gleichen Zeitraum, während WUNN (1966) bei nur infizierten Tieren über einen Abfall der 17-Ketosteroide im Plasma berichtet.

Nach LONG (1956) verursacht eine bakterielle Infektion eine kurze Phase der Erregerinvasion, der Toxämie und der Gewebszerstörung, verbunden mit adrenocorticaler Hyperaktivität und Katabolismus. Gerade diese letzten beiden Tatsachen werden heute von fast allen Autoren bestätigt.

Keine Einigkeit allerdings besteht bisher über die Auswirkungen der Östrogene, besonders des Östradiols, auf die Nebennierenrinde bei verschiedenen Versuchstieren. Sichtet man die Literatur auf diesem Gebiet, so kann man drei Meinungsrichtungen unterscheiden.

Die erste Autorengruppe vertritt die Ansicht, daß Östrogene, insbesondere Östradiol, eine depressive Wirkung auf die Nebennierenrinde und die Corticoidkonzentrationen im Plasma entfalten. CUSHMAN u. Mitarb. (1965) berichten darüber bei der isolierten Hundenebenniere, LAMEDICA et al. (1959) und TELEGDY u. Mitarb. (1962) bei der Ratte.

Die zweite Gruppe ist der Auffassung, daß die Östrogene die adrenocorticale Aktivität weder depressiv noch stimulierend beeinflussen. So konnten GIROD et al. (1964) keinen Einfluß des Östradiols auf die Nebenniere des Affen feststellen.

Die dritte Gruppe von Untersuchern - sie ist, soweit wir das feststellen konnten, die zahlenmäßig am weitaus größte Gruppe - bewies anhand ihrer Experimente einen mehr oder minder stimulierenden Effekt der Östrogene auf die Neben-

nierenrinde und auf die Corticosteroidsynthese und -konzentration im Plasma, und zwar beim Hund und bei der Katze (ENDRÖCZI et al. 1958), beim Kaninchen (KANEMATSU und SAWYER 1963), bei der Ratte (KITAY 1962, TELEGDY u. Mitarb. 1964) und beim Meerschweinchen (TUCHMANN 1943, ZONDEK und BURSTEIN 1952).
Ob Östradiol nun allerdings direkt die Nebennierenrinde oder über den Hypophysenvorderlappen mittels erhöhtem ACTH-Ausstoß die adrenocorticale Corticoidsynthese stimuliert, ist beim jetzigen Stande der Forschung noch völlig offen. Bisher liegen nur wenig Ergebnisse über den stimulierenden Effekt des Östradiols auf den Hypophysenvorderlappen vor (KITAY 1962, TUCHMANN 1943). ZONDEK und BURSTEIN (1952) sind der Auffassung, daß Östrogene beim Meerschweinchen wahrscheinlich ACTH mobilisieren und daß dieses eine erhöhte Corticoidsynthese und -ausscheidung verursacht. "Östrogen wirkt also wahrscheinlich auf den Hypophysenvorderlappen".

Gerade die freien Corticoide im Plasma sind beim Meerschweinchen ein wichtiges Kriterium für die Aktivität der Nebennierenrinde, da bei dieser Tierspezies das Cortisol das Haupthormon der NNR darstellt, während dies zum Beispiel bei der Ratte das Corticosteron ist (HOLZBAUER 1957). Beim Meerschweinchen beträgt die Konzentration der freien Corticoide im Plasma ungefähr das 6-7fache im Vergleich zu den gebundenen Corticoiden.

Wir fanden bei unseren Versuchen, daß die Verabreichung von Östradiol bei den Tieren der Gruppe II im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Wirkung auf die über den Beobachtungszeitraum gemittelten Konzentrationen der freien Corticoide im Plasma zeigte. Die gemittelten Konzentrationen der beiden infizierten Tiergruppen an freien Corticoiden lagen jedoch während des gesamten Beobachtungszeitraumes deutlich höher als die Werte der beiden nicht infizierten Gruppen. Zusätzlich zur Infektion verabreichte Gabe von Östradiol führte also bei den Tieren der Gruppe IV zu keiner Erhöhung der freien Corticoide im Plasma über das durch die Infektion bedingte Ausmaß hinaus. Daß bei schwerem Stress durch Infektion die Konzentration der freien Corticoide im Plasma gesteigert ist, berichten auch LÜBKE (1966) und WUNN (1966) aus diesem Institut.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichten viele Autoren über eine Steigerung der freien Corticoide im Plasma beim Menschen, sowohl nach Applikation von synthetischen als auch von natürlichen Östrogenen (TALIAFERRO et al. 1956, WALLACE u. Mitarb. 1957, MILLS und BARTTER 1959, ROBERTSON et al. 1959, SANDBERG und SLAUNWHITE 1959, DOE et al. 1960, PETERSON u. Mitarb. 1960, SANDBERG u. Mitarb. 1960, WALLACE und CARTER 1960, BRADLEY et al. 1966, KATZ und KAPPAS 1967). Allerdings konnten alle genannten Autoren auch nachweisen, daß mit dem Anstieg des Cortisols im Plasma auch gleich-

zeitig ein starkes Ansteigen von Transcortin, einem spezifischen, Cortisol bindenden Globulin, zu beobachten war. Weiterhin sind sie einstimmig der Auffassung, daß das an Transcortin gebundene Cortisol metabolisch inaktiv ist und durch diese Koppelung des gesteigerten Cortisols an ein Globulin das Hormon vor einem vorzeitigen Abbau in der Leber und der Ausscheidung durch die Niere bewahrt. Gleichzeitig wird das Cortisol durch diese Maßnahme intravasal festgehalten, was ebenfalls wieder zu seiner metabolischen Inaktivität führt. Gerade diese Tatsache wurde von BRADLEY und WATERHOUSE(1966) bestätigt, die unter Östradiolgabe zwar gesteigerte Cortisol- und Transcortinkonzentrationen im Plasma, aber keine Steigerung des extravaskulären, metabolisch aktiven, Cortisols feststellen konnten. Im Gegensatz zu diesem Autoren berichten CUSHMAN und Mitarbeiter (1965) über eine hemmende Wirkung von 17-β-Östradiol auf die Cortisolproduktion bei der isolierten Hundenebenniere.

Den gebundenen Corticoiden im Plasma kommt naturgemäß beim Meerschweinchen nur eine geringe Bedeutung zu, da sie im Vergleich zu den freien Corticoiden, wie schon oben erwähnt, in viel geringeren Mengen produziert werden. Zwar konnten zwischen den über den Beobachtungszeitraum gemittelten Konzentrationen der gebundenen Corticoide im Plasma zwischen den Gruppen I und II keine statistischen

Unterschiede von uns nachgewiesen werden, doch zeigte die Gruppe der nur mit Östradiol behandelten Tiere eine deutliche Tendenz zu erniedrigten Werten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen PETERSON und Mitarbeiter (1960), als sie beim Menschen, sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Individuen, nach Östradiolgabe verminderte Konzentrationen von gebundenen Corticoiden im Plasma und nach Östrogengaben eine Syntheseverminderung von Corticosteron feststellten. Wie wir weiter anhand unserer Versuche sehen konnten, führte Infektion alleine bei den Versuchstieren der Gruppe III zu einer deutlichen Zunahme der gebundenen Corticoide im Plasma und zwar mit einem Konzentrationsmaximum zwischen dem 2. und 3. Tag nach der Infektion. Bei den Versuchen von LÜBKE (1966) hatten die gebundenen Corticoide bei den nur infizierten Tieren ihr Konzentrationsmaximum erst am 5. Versuchstag erreicht. Da die oben, bei den Tieren der Gruppe III, erwähnte Zunahme der gebundenen Corticoide im Plasma bei unseren Versuchen unter gleichzeitiger Applikation von Östradiol nicht beobachtet wurde, ist es wahrscheinlich, daß Östradiol zu einer Erniedrigung der gebundenen Plasma-Corticoide führt.

Zwar konnten bei den über den Beobachtungszeitraum gemittelten Quotienten Gesamtcorticoide/17-Ketosteroide zwischen den einzelnen Versuchsgruppen keine statistisch signifikanten

Unterschiede festgestellt werden, jedoch zeigt das Maximum des Quotienten für die Gruppe III am 6. Versuchstag eine deutliche Verschiebung zugunsten der Gesamtcorticoide im Plasma unter Infektion. Über gleiche Ergebnisse berichten auch LÜBKE (1966) und WUNN (1966).

Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin lag bei den Gruppen II, III und IV deutlich höher als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Zwischen den mit Östradiol behandelten Tieren der Gruppe II und den nur infizierten Tieren der Gruppe III ließ sich statistisch kein Unterschied in der 17-KS-Ausscheidung nachweisen. Daraus kann geschlossen werden, daß sowohl die Infektion als auch die Gabe von Östradiol zu einer Steigerung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin führt. Bei den Versuchen von LÜBKE (1966) lag die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin bei Infektion in den ersten zwei Tagen über dem Normalbereich, um gegen Versuchsende in den unteren Normalbereich abzusinken. YEGIN (1958) dagegen berichtet, daß bei seinen Versuchen mit Mäusen die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei Infektion dauernd unterhalb der Norm lag.
Die Summierung der beiden obengenannten Effekte wird bei unseren Versuchen in der deutlichen Zunahme der 17-KS-Ausscheidung bis auf fast 6 mg pro Tier/24 Std. in Gruppe IV sichtbar. Beim Vergleich unserer Ergebnisse über die 17-KS-Ausscheidung mit denen anderer Autoren zeigt es sich,

daß über die Beeinflussung der 17-KS-Ausscheidung durch Östradiol keine einhellige Meinung herrscht.
Während CLAYTON und HAMMANT (1957) beim Meerschweinchen, PETERSON et al. (1960) und WALLACE und CARTER (1960) bei Östradiolgabe keine Veränderung in der 17-KS-Ausscheidung beim Menschen feststellen konnten, beobachteten GILDER und HOAGLAND (1946), HERRMANN et al. (1959, 1960) und MELLINGER und SMITH (1961) eine signifikante Ausscheidungsverringerung.

In der über den Beobachtungszeitraum gemittelten Ausscheidung der 17-ketogenen Steroide im Urin konnten wir sowohl zwischen den Gruppen I und II als auch zwischen den Gruppen III und IV keine statistischen Unterschiede nachweisen. Die 17-KGS-Ausscheidung der beiden infizierten Tiergruppen lag jedoch deutlich höher als die der Gruppen I und II. Daraus kann geschlossen werden, daß Infektion alleine zu einem deutlichen Anstieg der 17-KGS-Konzentration im Urin führt. Diese unsere Ergebnisse bestätigen die Versuche von LÜBKE (1966), der ebenfalls bei Infektion eine erhöhte 17-KGS-Ausscheidung im Urin der Versuchstiere fand. Während jedoch bei ihm das Ausscheidungsmaximum schon am ersten Tag nach der Infektion erfolgte, zeigten unsere Versuchstiere dieses Maximum erst am 5. Tag nach der Infektion. Allerdings zeigte ein Vergleich der beiden Maxima, daß unsere Versuchstiere eine doppelt so hohe 17-KGS-Konzentration im Urin hatten.

Übereinstimmende Ergebnisse, sowohl mit unseren als auch mit denen von LÜBKE, zeigten die Arbeiten von DIEHL et al. (1966) und ZIMMERMANN und Mitarbeiter (1958). In unseren Versuchen führte alleinige Gabe von Östradiol bei den Versuchstieren der Gruppe II nach einem anfänglichen Abfall zu einem allmählichen Anstieg der 17-KGS-Ausscheidung im Urin. Dies machte sich in der Gruppe IV durch einen verzögerten Abfall der 17-KGS-Ausscheidung zwischen dem 5. und 7. Versuchstag nach der Infektion bemerkbar. Über Ergebnisse, die mit den unsrigen übereinstimmen, daß nämlich Östradiol die 17-KGS-Ausscheidungsrate im Urin erhöhe, berichten ZONDEK und BURSTEIN (1952). HERRMANN und Mitarb. (1959, 1960), PETERSON et al. (1960) und WALLACE und CARTER (1960) berichten dagegen über eine Verminderung der 17-KGS-Ausscheidung unter Östrogen- bzw. Östradiolgabe, während CLAYTON und HAMMANT (1957), ROBERTSON et al. (1959) und KATZ und KAPPAS (1967) nach Östradiolgabe beim Meerschweinchen keine Veränderung der 17-KGS-Ausscheidungsrate feststellen konnten.

Die über den Beobachtungszeitraum gemittelten Quotienten 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide im Urin lagen für die Gruppe II deutlich niedriger als die der unbehandelten Kontrolltiere. In den übrigen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Unterschiede in den Quotienten spiegeln den steigernden Effekt des Östradiols

auf die 17-KS-Ausscheidung und den steigernden Effekt der Infektion auf die 17-KGS-Ausscheidung im Urin wieder.

Die über den Beobachtungszeitraum gemittelten Körpertemperaturen der Tiergruppen I - IV zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Tiere der Gruppe IV zeigten jedoch gegenüber denen der Gruppe III sowohl einen rascheren Anstieg als auch einen rascheren Abfall der Körpertemperatur. Die Veränderungen der Temperatur bei den Tieren der Gruppe II liefen den Veränderungen der 17-KGS-Ausscheidung parallel ($r = +0,87$ / $2P = 0,001$).

Wie aus den Absterbekurven zu ersehen ist, führte gegenüber den Tieren der Gruppe III die zusätzliche Gabe von Östradiol in Gruppe IV zu einer deutlichen und signifikanten Verminderung der LD 50 auf 6 Tage. Das entspricht einer Reduktion der Überlebenszeit um 25 %.

Diese Befunde zeigen, daß bei unseren Versuchen die Infektion zu einer deutlichen und zeitlich gleichsinnigen Steigerung sowohl der freien und der gebundenen Corticoide als auch der 17-Ketosteroid-Konzentrationen im Plasma führt. Damit übereinstimmend führt die Infektion ebenso zu einer deutlichen und zeitlich gleichsinnigen Steigerung der 17-Ketosteroid- und 17-KGS-Ausscheidung im Urin. Die alleinige Applikation von Östradiol führt zu einem deut-

lichen Anstieg der 17-KS-Ausscheidung im Urin und zu einem weniger deutlichen Abfall der gebundenen Corticoide im Plasma. Gegenüber den Tieren der Gruppe III bringt die zusätzliche Östradiolapplikation bei der Gruppe IV keine Veränderungen hinsichtlich der Konzentration der 17-Ketosteroide und der freien Corticoide im Plasma. Die bereits bei Infektion bemerkte Zunahme der 17-KS-Ausscheidung im Urin wird durch gleichzeitige Östradiolgabe vermehrt. Das Ausmaß der bei Infektion zu beobachtenden Zunahme der Konzentration an freien Corticoiden im Plasma wird durch gleichzeitige Gabe von Östradiol verringert. Einen zusätzlichen Hinweis auf einen erniedrigenderen Effekt des Östradiols auf die gebundenen Corticoide im Plasma liefert die Tatsache, daß die bei den Tieren der Gruppen I und III beobachtete positive Korrelation zwischen freien und gebundenen Corticoiden im Plasma bei den mit Östradiol behandelten Tiergruppen verlorengeht.

Nach der folgenden Hypothese von ZIMMERMANN (1951, 1955, 1956, 1958) "können die 17-Ketosteroide, die bei schweren Infektionskrankheiten erniedrigt gefunden wurden, als biochemisches Maß für die Infektionsresistenz genommen werden, während die Dissoziation zwischen anabolen und katabolen Steroidhormonen im Sinne einer relativen Erhöhung der katabolen Hormone die Schwere der Erkrankung wider-

spiegelt" (ZIMMERMANN und BRÜHL 1963).
Da nun bei unseren Versuchen die mit Östradiol behandelten Tiere der Gruppe IV eine höhere 17-Ketosteroid-Ausscheidung als die nur infizierten Tiere zeigten, hätte man nach der Hypothese von ZIMMERMANN postulieren müssen, daß die Tiere der Gruppe IV länger als die Tiere der Gruppe III leben. Dies war bei unseren Versuchen nicht der Fall.
Analog den Ergebnissen unserer Absterberaten berichten verschiedene Forscher über eine Steigerung der Empfänglichkeit von Versuchstieren unter Östrogengaben gegenüber Infektion (ANDRIOLE und COHN 1964, TOIVANEN 1966), über einen verschlimmernden Einfluß auf eine bestehende Infektion (SWEDBERG et al. 1951) und über eine Letalitätssteigerung nach Bestrahlungsstress (THOMPSON et al. 1967). VERCESI und MERENDA (1933), VAN BOKKUM (1938) und BROOME et al. (1959) konnten dagegen keinen Einfluß von Östrogenen bzw. Östradiol auf eine bestehende Infektion nachweisen. Im Gegensatz zur letztgenannten Autorengruppe konnten WEINSTEIN (1939), SPRUNT und MCDEARMAN (1940) und KAPPAS u. Mitarb. (1963) eine Resistenzsteigerung bei Applikation von Östrogenen feststellen. Nach ASCHKENASY-LELU und ASCHKENASY (1959) haben die Östrogene in niedrigen Dosen wahrscheinlich einen leicht anabolen Effekt und dieser soll sich nur auf wenige Gewebe, wie die Genitalien und die Mammae, beschränken. Weiterhin berichten diese beiden Experimentatoren, daß hohe Östrogendosen eine Hemmung der gesamten Körperentwicklung mit einem Anstieg der N-Ausscheidung im Urin

[illegible]. Wir [illegible] bei unseren Versuchen täglich 1 mg Östradiol pro Tier, wobei das Durchschnittsgewicht ungefähr 350 Gramm betrug. Rechnet man die applizierte Östradiolmenge zum Beispiel auf das Gewicht eines Menschen von 70 kg um, so entspräche das einer Tagesdosis von ca. 200 mg!

Ob diese unphysiologisch hohe Östradioldosis zu einer Schädigung der Leber oder anderer Organe geführt hat, oder ob bestimmte metabolische Veränderungen hervorgerufen wurden, die die LD 50 der Tiere der Gruppe IV im Vergleich zu den nur infizierten Tieren - trotz Stimulierung des RES durch Östradiol - um 25 % herabsetzte, kann in diesem Zusammenhang nicht geklärt werden.

Leider zeigen unsere Versuche in bezug auf den Quotienten 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide im Urin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tiergruppen III und IV, so daß sich im Sinne ZIMMERMANN's keine sichere Aussage über den Schweregrad der gesetzten Infektion machen läßt.

Zusammenfassung

An 168 erbreinen, männlichen und weiblichen Meerschweinchen wurden die Einflüsse von alleiniger Infektion und von Infektion, kombiniert mit Östradiolgabe, auf die natürliche Resistenz und auf den Gehalt des Plasmas sowie des Urins an Corticoiden und 17-Ketosteroiden untersucht. Die zusätzliche Östradiolgabe verursachte eine Erniedrigung der natürlichen Resistenz gegen Infektion und damit eine Verminderung der LD 50 von 8 auf 6 Tage. Diese 25 % stellen eine signifikante Resistenzminderung dar. Die Temperaturen zeigten weder unter Infektion, noch unter zusätzlicher Östradiolgabe, signifikante Veränderungen. Während die alleinige Infektion zu einer Erhöhung der 17-Ketosteroide, der freien Corticoide und der gebundenen Corticoide im Plasma führte, bewirkte zusätzlich verabreichtes Östradiol weder eine signifikante 17-KS-Steigerung, noch eine Erhöhung der gebundenen Corticoide, dagegen eine, wie bei alleiniger Infektion, gleich große Steigerung der freien Corticoide im Plasma. Der Quotient Gesamtcorticoide/17-Ketosteroide im Plasma zeigte unter zusätzlicher Östradiolgabe keine signifikante Veränderung. Im Urin war die 17-KS-Ausscheidung unter Infektion deutlich gesteigert, wobei Östradiol nochmals eine signifikante Steigerung verursachte, während bei den 17-ketogenen Steroiden keine Unterschiede zwischen alleiniger Infektion und zusätzlicher Östradiolgabe festzustellen waren. Jedoch lag die Ausscheidung an 17-ketogenen Steroiden unter beiden

Versuchsbedingungen deutlich über der der unbehandelten Kontrolltiere. Der Quotient 17-ketogene Steroide/17-Ketosteroide im Urin zeigte keine signifikanten Veränderungen.

Literaturverzeichnis

1. ANDRIOLE, V.T. und COHN, G.L.: The effect of diethylstilboestrol on the susceptibility of rats to hematogenous pyelonephritis. J.clin.Invest. 43, 1136-1145, (1964)

2. ASCHKENASY-LELU, P. und ASCHKENASY, A.: Effects of androgens and estrogens on the metabolism of proteins and the growth of tissues. World Rev.Nutr.Diet. 1, 29-60, (1959)

3. BENACERRAF, B. und SEBESTYEN, M.M.: Effect of bacterial endotoxins on the reticulo-endothelial system. Fed.Proc. 16, 860-867, (1959)

4. BIOZZI G.: (1953), zit. nach THORBECKE, G.J. und BENACERRAF, B. (1962)

5. BIOZZI, G.; BENACERRAF, B. und HALPERN, B.N.: Quantitative study on the granulopectic activity of the reticulo-endothelial system. II. A study of the kinetics of the granulopectic activity of the RES in relation to the dose of carbon injected. Relationship between the weight of the organs and their activity. Brit.J.exp.Path. 34, 441-457, (1953)

6. BIOZZI, G.; HALPERN, B.; BENACERRAF, B. und STIFFEL, C.: Physiopathologie of the reticulo endothelial system. Oxford, Blackwell 1957

7. BÖHME, D.: Mechanismen der unspezifischen Infektionsresistenz. Klin.Wschr. 36, 837-845, (1958)

8. v. BOKKUM, C.: (1938), zit. nach PERLA, D. und MARMORSTON, J. (1941)

9. BRADLEY, E.M. und WATERHOUSE, C.: Effect of estrogen administratio on extravascular cortisol. J.clin.Endocr. 26, 705-714, (196

10. BROOME, A.W.J.; LAMMING, G.E. und WOODBINE, M.: Studies on the relationship betw ovarian hormones and uterine infection. I. The effect of ovar hormones on the bactericidal act vity of blood plasma. J.Endocr. 18, 209-219, (1959)

11. BROOME, A.W.J. und LAMMING, G.E.: Studies on the relationship betw ovarian hormones and uterine infection. III. The role of the antibody system in uterine defer J.Endocr. 18, 229-235, (1959)

12. BURSTEIN, S.; BHAVNANI, B.R. und KIMBALL, H.L.: Observations on urinary cortico- steroid excretion patterns in individual guinea pigs. Endocrinology 75, 226-237, (1964

13. CLAYTON, B.E. und HAMMANT, J.E.: Modification of response to adrenocorticotrophic hormone by the simultaneous administration of gonadotrophic hormones or oestrogen. J.Endocr. 15, 255-265, (1957)

14. CUSHMAN, P.; PULIDO, M.A. und HILTON, J.G.: The effects of oestradiol on cortisol secretion by the isolated dog adrenal. Acta Endocr. 48, 225-233, (1965)

15. DIEHL, K.; NITSCH, W.; RINDT, W. und ZIMMERMANN, W.: Die Manifestation der Tuberkulose und der Steroidspiegel. Zschr.f.d.ges.exp.Med. 140, 158-169, (1966)

16. DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftliche Tabellen. Basel, 6. Auflage 1960

17. DOE, R.P.; ZINNEMAN, H.H.; FLINK, E.B. und ULSTROM, R.A. : Significance of the concentration of non protein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy and during estrogen therapy. J.clin.Endocr. 20, 1484-1492, (1960)

18. DOUGHERTY, T.F.: Hormones and the RES. J.RE.Soc. 4, 229-230, (1967)

19. DUMAS, J.: Les animaux de laboratoire. Editions médicales Flammarion Paris 1953

[illegible]:	Determination of 17,21-dihydro 20-ketosteroids in blood plasm J.clin.Endocr. 17, 502, (1957)
[illegible]; [illegible]:	Die Wirkung des Folliculins au Sekretion der Nebennierenrinde hormone bei Hunden und Katzen. Endokrinologie 36, 324-328, (1
[illegible]:	Urinary excretion of estrogens 17-ketosteroids in young, adul males with infectious hepatiti Proc.Soc.Exp.Biol. 61, 62-65,
[illegible]:	Influence de l'oestradiol sur surrénale du Singe Macacus iru C.R.Soc.Biol. 158, 749-751, (1
[illegible]:	The effect of estrone on antib production. J.Immun. 43, 109-117, (1942)
[illegible]:	Immunität und reticuloendothel System. Triangle 6, 174-181, (1964)
[illegible]	Vol. XVI/10, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 19

27. HELLER, J.H.; MEIER, R.M.; ZUCKER, R. und MAST, G.W.: The effect of natural and synthetic estrogens on reticulo-endothelial system and function. Endocrinology 61, 235-241, (1957)

28. HERRMANN, W.L.; SCHINDL, I. und BONDY, P.K.: (1959), zit. nach ROBERTS, H.J. (1963)

29. HERRMANN, W.L.; SCHINDL, I. und BONDY, P.K.: Effect of estrogen on steroid levels in plasma and urine. Proc.Soc.Exp.Biol. 103, 103-104, (1960)

30. HOLZBAUER, M.: The corticosterone content of rat adrenals under different experimental conditions. J.Physiol. 139, 294-305, (1957)

31. IMAMURA, T.: (1929), zit. nach BROOME, A.W.J. und LAMMING, G.E. (1959)

32. KANEMATSU, S. und SAWYER, C.H.: Effects of intrahypothalamic and intrahypophysial estrogen implants on pituitary prolactin and lactation in the rabbit. Endocrinology 72, 243-252, (1963)

33. KAPPAS, A.; JONES, H.E.H. und ROITT, I.M.: Effects of steroid hormones on immunological phenomena. Nature 198, 902, (1963)

34. KA..,F.H. und KAPPAS,A.: The effects of estradiol and estriol on plasma levels of cortisol and thyroid-binding globulins and on aldosterone and cortisol secretion rates in man.
J.clin.Invest. 46, 1768-1777, (1967)

35. KELLY,L.S.; DOBSON,E.L.; FINNEY,C.R. und HIRSCH,J.D.: Proliferation of the reticulo-endothelial system in the live
Amer.J.Physiol. 198, 1134, (19

36. KIDAY, J.I.: Effects of estradiol on pituit adrenal function in male and female rats.
Endocrinology 72, 947-954, (19

37. LAMEDICA, G.; BALESTRERI, R. und CORREALE, L.: Aspetti delle influenze ormona delle gonadi sul corticosurren
Arch.Maragliano Pat.Clin. 15, 1809-1840, (1959)

. LONG, D.A.: The influence of nutritional a hormonal factors upon immune a allergic responses to infectio
Canad.Med.Ass.J. 74, 771-782,

. LÜPKE, P.M.: Versuche zur Errichtung eines Modells zum Studium der natür-lichen Resistenz gegen Infekt krankheiten. Blockadeversuch Tusche.
Med.Dissertation Homburg/Saar

40. MELLINGER, R.C. und SMITH, R.W.: Effects of oral administration of estrogens on the 17-ketosteroid excretion of virilized women. J.clin.Endocr. 21, 931-942, (1961)

41. MILLS, I.H. und BARRTER, F.C.: The effect of oestrogen administration on the protein binding and metabolism of hydrocortisone. J.Endocr. 18, V, (1959)

42. NICOL, T. and HELMY, J.D.: Influence of oestrogenic hormones on the reticulo-endothelial system in the guinea-pig. Nature 167, 199-200, (1951)

43. NICOL, T. und BILBEY, D.L.J.: The effect of various steroids on the phagocytic activity of the RES. RE-Structure and function, Ronald Press New York (1960)

44. NICOL, T.; BILBEY, D.L.J.; CHARLES, L.M.; CORDINGLEY, J.L. und VERNON-ROBERTS, B.: Oestrogen: The natural stimulant of body defence. J.Endocr. 30, 277-291, (1964)

45. NICOL, T.; VERNON-ROBERTS, B. und QUANTOCK, D.C.: The influence of various hormones on the reticulo-endothelial system: endocrine control of body defence. J.Endocr. 33, 365-383, (1965)

46. NICOL, T.; VERNON-ROBERTS, B. und QUANTOCK, D.C.: The effects of oestrogen-androgen interaction on the reticulo-endothelial system and reproductive tract. J.Endocr. 34, 163-178, (1966)

47. NICOL, J.; VERNON-ROBERTS, B. und QUANTOCK, D.C.: Effect of orchidectomy and ovariectomy on survival again lethal infections in mice. Nature 211, 1091-1092, (1966)

48. PINCUSSEN, L.; SYMINGTON, T. und WEST, H.F.: Assessment of adrenocortical activity by assay of the 17-ketogenic steroids in urin Lancet 1, 1276, (1953)

49. OERTEL, G.W. und KAISER, E.: Determination of dehydroepian sterone, androsterone, etiocho lone and 11-β-Hydroxy-etiocho lone in plasma. Clin.Chim.Acta 7, 221, (1962)

50. PERLA, D. und MARMORSTON, J.: Natural resistance and clinic medicine. Little, Brown & Co. Boston 19

51. PETERSON, R.E.; NOKES, G.; CHEN, P.S. und BLACK, R.L.: Estrogens and adrenocortical function in man. J.clin.Endocr. 20, 495-514, (

52. PORTER, C.C. und SILBER, R.H.: A quantitative color reaction cortisone and related 17,21- dihydroxy, 20-ketosteroids. J.biol.Chem. 185, 201, (1950)

53. ROBERTS, H.J.: Estrogenic control of cortico steroid-induced bruising with commentary on estrogen-corti steroid interrelationship. J.Amer.Geriat. 11, 347-390, (

54. ROBERTSON, M.E.; STIEFEL, M. und LAIDLAW, J.C.: The influence of estrogen on the secretion, disposition and biologic activity of cortisol. J.clin.Endocr. 19, 1381-1398,(1959)

55. SANDBERG, A.A. und SLAUNWHITE, W.R.: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. II. Levels in various conditions and the effects of estrogens. Nature 38, 1290-1297, (1959)

56. SANDBERG, A.A.; SLAUNWHITE, W.R. und CARTER, A.C.: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. III. The effects of various steroids. J.clin.Invest. 39, 1914-1926,(1960)

57. SCHMID, H.J.: Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung bakterieller Serum-antikörper durch Steroide. Med. Dissertation Homburg/Saar,1967

58. SPRUNT, D.H. und MCDEARMAN, S.: Studies on the relationship of sex hormones to infection. J.Immunol. 38, 81, (1940)

59. SWEDBERG,B.; DAHLSTROM,B. und FUFT,R.: The effect of ACTH on experimental tuberculosis in mice, preliminary report. Acta Endocr. 6, 215-220, (1951)

60. TALIAFERRO, J.; COBEY,F. und LEONE,L.: Effect of diethylstilbestrol on plasma 17-hydroxycorticosteroid levels in humans. Proc.Soc.Exp.Biol. 92, 742, (1956)

61. TELEGDY,G.; HUSZÁR,L.; ENDRÖCZI,E. und LISSAK, K.:
The effect of sexual hormones on the function on the pituitary-adrenocortical system in the female rat.
Acta Physiol.Acad.Sci.Hung. 22, 171-177, (1962)

62. TELEGDY, G.; SCHREIBERG,G. und ENDRÖCZI, E.:
Effect of oestrogens implanted into the hypothalamus on the activity of the pituitary-adrenocortical system.
Acta Physiol.Acad.Sci.Hung. 25, 229-234, (1964)

63. TEPPERMANN,J.; ENGEL,F.L. und LONG,C.N.H.:
A review of adrenal cortical hyp trophy.
Endocrinology 32, 373-402, (1943

64. THOMPSON, J.S.; CRAWFORD, M.K.; REILLY, R.W. und SEVERSON, C.D.:
The effect of estrogenic hormone on immune responses in normal an irradiated mice.
J.Immunol. 98, 331-335, (1967)

65. THORBECKE, G.J. und BENACERRAF, B.:
The reticulo-endothelial system and immunological phenomena.
Progr.Allerg. 6, 559-598, (1962)

66. TOIVANEN, P.:
Effect of estrogens and progesti on the susceptibility of mice to experimental staphylococcal in-fection.
Ann.Univ.Turkuensis Ser. 35, A I 1-27, (1966)

67. TOIVANEN, P.: Effect of estradiol and progesterone on the susceptibility of mice to bacterial infection, with special regard to pyelonephritis. Bibl.Microbiol. 5, 4-31, (1966)

68. TUCHMANN, H.: (1936), zit. nach TEPPERMANN,J.; ENGEL,F.L. und LONG, C.N.H. (1943)

69. VERCESI,R. und MERENDA, P.: zit. nach PERLA,D. und MARMORSTON,J. (1941)

70. WALLACE, E.Z.; SILVERBERG,H.J. and CARTER, A.C.: Effect of ethinylestradiol on plasma 17-hydroxycorticosteroids, ACTH responsiveness and hydrocortisone clearance in man. Proc.Soc.Exp.Biol. 95, 805, (1957)

71. WALLACE, E.Z. und CARTER, A.C.: Studies on the mechanism of the plasma 17-hydroxycorticosteroid elevation induced in man by estrogens. J.clin.Invest. 39, 601-605, (1960)

72. WARE, C.C. und NICOL, T.: Duration of stimulation of phagocytic activity on the reticuloendothelial system after cessation of treatment with diethylstilboestrol. Nature 186, 974-975, (1960)

73. WEINSTEIN, L.: Effect of estrogenic hormone and ovariectomy on normal antibody content of serum of mature rabbits. Yale J.Biol.and Med. 11, 369, (1939)

74. WUNN, W.: Das Verhalten der 17-Ketostero
im Plasma von omnadinbehandelte
Meerschweinchen bei experimente
Salmonelleninfektion.
Med. Dissertation Homburg/Saar

75. YEGIN, M.M.: Versuche über die Infektions-
resistenz von Tieren und ihre
ziehungen zur 17-KS-Ausscheidu
Med. Dissertation Gießen 1958

76. ZIMMERMANN, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhor
und die Anwendung zur quantitat
colorimetrischen Bestimmung.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem
233, 257, (1935)

77. ZIMMERMANN, W.: Kolorimetrische Bestimmung der
Keimdrüsenhormone.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem
245, 47, (1936)

78. ZIMMERMANN, W.: Quelques résultats obtenus par
la determination des 17-cétostê
dans des cas de maladies infect
Ann. d'End. 12, 716, (1951)

79. ZIMMERMANN, W.; ANTON, H.U. und PONTIUS, D.: Die Eliminierung störender Chr
gene bei der Bestimmung der
17-Ketosteroide mit m-Dinitrob
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem
289, 91, (1952)

[illegible]. ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

11. ZIMMERMANN, W.: Vergleich verschiedener Modifikationen der m-Dinitrobenzol-Reaktion auf 17-Ketosteroide. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 300, 141, (1955)

12. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Resistenz und Hormone. Arzneim. Forsch. 5, 493, (1955)

13. ZIMMERMANN, W.: Die Infektionsresistenz in endokrinologischer Sicht. Die 17-KS-Ausscheidung als ihr Gradmesser. Zbl.f.Bakt.I.Abt.Orig. 167, 140-169, (1956)

14. ZIMMERMANN, W.: Infektion, Infektionskrankheit und Infektionsresistenz als biochemische Probleme. Dtsch.Med.Wschr. I.Halbjahr, 853-855, (1957)

15. ZIMMERMANN, W.: Natürliche Resistenz und Steroidhormonausscheidung. Abstracts of the VII th International Congress for Microbiology 1958

16. ZIMMERMANN, W.; SCHROEDER, C. und HEESEN, W.: Der Verlauf der kindlichen Tuberkulose im Spiegel der Steroidausscheidung. Beitr.Klin.Tbk. 118, 193-228, (1958)

87. ZIMMERMANN, W.: Grundlagen und Möglichkeiten de
Infektabwehr.
Ärztl. Forschg. 14, 427-437, (1

88. ZIMMERMANN, W. und BRÜHL, P.: Die Rolle der Steroidhormone im
Infektionsablauf.
Zschr. Hyg. 149, 194-205, (1963

89. ZONDEK, B. und BURSTEIN, S.: The relationship of corticoid
excretion to ovarian hormones i
the guinea-pig.
Endocrinology 50, 419-428, (195

Herrn Professor Dr. med., Dr. phil., Dipl.Chem. W. ZIMMERMANN danke ich für die Überlassung des Themas und die mir zuteilgewordene Unterstützung.

Herrn Dr. D. STERN und Herrn W. SCHINDLER bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche, dem Rechenzentrum der Universität des Saarlandes für die Auswertung der Ergebnisse und der Firma MERCK, Darmstadt, für die kostenlose Überlassung des Salmonellenstammes S.typhimurium S 7 in lyophilisiertem Zustand.

Folgende Präparate wurden bei den Versuchen benutzt:

17-β-Östradiol: Firma MERCK, Darmstadt

Vetren ^{R} : PROMONTA-AG., Hamburg

Salmonella-Faktorenserum Anti-O 4,5: BEHRING-Werke, Marburg/Lahn.

Lebenslauf

Am 28. September 1943 wurde ich als Sohn des Stabsarztes Dr. med. Magnus Nenninger und seiner Ehefrau Ursula Nenninger geb. Janker in Regensburg/Donau geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Weinstraße. Anschließend besuchte ich 9 Jahre lang das Staatliche naturwissenschaftliche und neusprachliche Gymnasium in Neustadt, wo ich im März 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1963 begann ich an der Universität des Saarlandes mit dem Medizinstudium, bestand im Sommersemester 1964 das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern im April 1966 das Physikum. Nach 6 klinischen Semestern an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, legte ich im Juli 1969 das Staatsexamen ab.